ITEM 192 : POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Polyarthrite rhumatoïde = plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, prévalence = **0,3 à 0,8%**
- Age moyen de début = **50 ans** (juvénile < 16 ans, tardive > 65 ans), prédominance féminine (↘ avec l'âge)
- FdR : atcds familiaux, facteurs génétiques, tabac, influencée par les hormones sexuelles (prédominance féminine, ↘ pendant grossesse), exposition à la poussière de silice

Physiopathologie

- Synovite inflammatoire = lésion élémentaire, responsable de la destruction articulaire

Phase d'initiation	= Réponse inflammatoire à un stimulus non spécifique (inconnu) ➞ accumulation locale de monocytes-macrophages ➞ production de **cytokines pro-inflammatoires** (IL1, TNFα, IL6)
Phase de recrutement et inflammation	= Recrutement non spécifiques de **LT** et **polynucléaires ➞ inflammation locale ➞ destruction tissulaire** - Déséquilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoire (IL4-10-13, récepteur soluble au TNFα, IL1-RA) - Production de **cytokines** favorisant l'angiogenèse et la prolifération: TGFβ, VEGF, PDGF, FGF-1 et 2 - Rôle des **LB** (activés par les LT CD4+) : production **d'Ig polyclonales (dont ACPA)** et du **facteur rhumatoïde** (FR) - Rôle des **PNN** : infiltration des PNN dans la synoviale ➞ production de médiateurs de l'inflammation **- Pannus** = **tissu synovial inflammatoire et prolifératif** : recouvre le cartilage articulaire et produit des enzymes responsables de la destruction du cartilage et de l'os
Réparation	= Formation de **fibrose articulaire** parallèle à la phase de destruction (mais sans la compenser)

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DEBUTANTE

➞Le diagnostic de PR doit être le plus précoce possible (bénéfice thérapeutique)

C

- **Arthrite** ou **synovite** : gonflement articulaire lié à un épaississement synovial ou à un épanchement articulaire

Polyarthrite bilatérale symétrique et nue	= **70% à 80%** des PR débutantes **: bilatérale**, **symétrique** et **nue** (sans signe extra-articulaire ou systémique) - Localisation: **poignet**, **MCP** (2 et 3e ++) et **IPP** surtout, **MTP, genou, épaule, cheville, hanche** - **Douleur de rythme inflammatoire** : réveil nocturne, dérouillage matinal > 30 min - **Synovite** = gonflement articulaire rénitent, parfois tendu : aspect de « fuseau » au doigt, tuméfaction au poignet (syndrome du canal carpien possible), parfois **ténosynovite de l'extenseur ulnaire du carpe** - **Douleur à la compression latérale des MTP ou des MCP** = ***squeeze test*** ➞ Orienter le patient en rhumatologie si : ≥ 3 articulations gonflées, douleur à la compression latérale des MTP ou MCP ou raideur matinale > 30 minutes
Autres formes de PR débutante	**- Polyarthrite aiguë fébrile** dans 10 à 15% des cas : **AEG**, **fièvre** > 38,5°C - Autres (10%) : . **Atteinte rhizomélique** (ceinture scapulaire et bassin), notamment > 65 ans, évoquant une PPR . **Mono-arthrite du poignet** ou **du genou**, ou **ténosynovite isolée** . **Rhumatisme intermittent (= forme palindromique)** avec poussée mono ou oligo-articulaire, très inflammatoire, spontanément régressif en 2-3 jours, sans séquelle . **Forme arthralgique** sans gonflement articulaire

PC

- Radiographies bilatérales des mains et poignets de face, **pieds** de face + ¾,-et **des articulations douloureuses** face et profil : recherche **d'érosions** caractéristiques ou pincement des interlignes (exceptionnelle au début, de mauvais pronostic)
- **Echographie** : Epaississement synovial, épanchement articulaire, hyperhémie synoviale au Doppler, présence d'érosions actives (signal Doppler au sein de l'érosion), suivi évolutif des synovites.
- IRM : quantification de la réaction inflammatoire synoviale, tendineuse et osseuse (œdème osseux)

Bio

- Syndrome inflammatoire biologique : ↗ VS/CRP, hyperleucocytose, thrombocytose, anémie inflammatoire.
- Ponction articulaire à visée antalgique et d'orientation diagnostique : liquide inflammatoire non spécifique, hypercellulaire, à majorité de PNN (parfois lymphocytaire)

Facteur rhumatoïde	= **Immunoglobuline anti-IgG humaine ou animale**, de type **IgM** le plus souvent - Détection par **néphélométrie laser** (IgM) ou **ELISA** (IgG et IgM, sensible), anciennement par **réaction de Waaler-Rose** ou **test au latex (**IgM) - Positif dans **60 à 80%** des PR ➞ Le FR n'est ni indispensable ni suffisant pour le diagnostic (Sp = 75%, Se = 70%), retrouvé possiblement chez des sujets sains ou plus fréquemment en cas d'autres affections rhumatologiques (cryoglobuline, Gougerot-Sjögren, lupus)
Ac anti-peptide citrulliné (Anti-CCP)	= **ACPA** : utile au diagnostic précoce ➞ positif dans **60 à 75%** des cas et spécificité = 90-**95%** - De mauvais pronostic : prédictif d'une PR persistante et érosive
Ac anti-nucléaires	- **Ac anti-SSA**, parfois **anti-SSB** : retrouvé dans **15 à 30%** des PR, à titre généralement faible, évocateurs de Gougerot-Sjögren secondaire associé à la PR - **Ac anti-ADN natif** : non retrouvé dans la PR ➞ évocateur de lupus érythémateux disséminé

<table>
<tr><td rowspan="3">Score diagnostique</td><td rowspan="3">Score EULAR/ACR</td><td colspan="5">➙ Diagnostic de PR si ≥ 1 articulation gonflée + érosion radiographique ou score EULAR/ACR ≥ 6/10</td></tr>
<tr><td>Atteinte articulaire</td><td>- 1 grosse articulation
- 2 à 10 grosses articulations
- 1 à 3 petites articulations
- 4 à 10 petites articulations
- > 10 articulations dont 1 petite</td><td>+0
+1
+2
+3
+5</td><td>Sérologie</td><td>- FR- et anti-CCP-
- FR ou anti-CCP = 1-3N
- FR ou anti-CCP > 3N</td><td>+0
+2
+3</td></tr>
<tr><td>Durée des symptômes</td><td>- < 6 semaines
- ≥ 6 semaines</td><td>+0
+1</td><td>Syndrome inflammatoire</td><td>- VS/CRP normales
- VS/CRP ↗</td><td>+0
+1</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Diagnostic différentiel</td><td>Polyarthrite infectieuse</td><td colspan="5">- Virale = parvovirus B19, rubéole, oreillons, rougeole, VHB, VHC, VIH : arthralgie, guérison rapide
- Endocardite infectieuse : terrain à risque, souffle cardiaque,
- Polyarthrite gonococcique : facteur de risque d'IST, urétrite, pustulose
- Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter : facteur de risque d'IST, urétrite, conjonctivite aiguë, pustulose
- Rhumatisme post-streptococcique
- Maladie de Lyme : polyarthrite atypique persistante, atteinte cardiaque (BAV…), érythème migrant
- Maladie de Whipple : polyarthrite atypique persistante, diarrhée</td></tr>
<tr><td>Polyarthrite micro-cristalline</td><td colspan="5">- Chondrocalcinose (surtout > 60 ans) : possible polyarthrite chronique, Rx = liseré de chondrocalcinose articulaire, ponction articulaire = microcristaux
- Goutte (surtout vue tardivement ou traitée par corticothérapie) : possible polyarthrite chronique, tophus goutteux, hyperuricémie chronique, ponction articulaire = microcristaux</td></tr>
<tr><td>Rhumatisme inflammatoire chronique</td><td colspan="5">- Spondylarthropathie : atteinte des grosses articulations des membres, caractère asymétrique, atteinte des IPD, atteinte en rayon (MCP, IPP et IPD d'un même doigt, avec aspect « en saucisse), signes axiaux (lombalgie inflammatoire ou fessalgie, sacro-iliite radiologique), manifestations extra-articulaires (diarrhée, psoriasis, uvéite…), contexte familial
- Sarcoïdose : érythème noueux, signes respiratoires, ADP médiastinale, uvéite…
- Vascularites : signes cutanés, atteinte rénale, pulmonaire, ORL, sclérite…
- Syndrome de Gougerot: arthralgies migratrices, synovites, sans érosion, FR+/anti-CCP-, syndrome sec
- Lupus érythémateux disséminé ++ : à évoquer surtout chez la femme jeune, en cas d'arthralgies migratrices, signes cutanés (verspertilio, lupus discoïde…), sérite, atteinte rénale…
- Maladie de Behçet : aphtose bipolaire, pustulose, érythème noueux, uvéite…</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Manifestations de PR évoluée</td><td colspan="6">- Généralement : aggravation et extension par poussées évolutives
- Maladie hétérogène : - Formes sévères d'emblée (10-20%) : destruction articulaire rapide
- Polyarthrite bénigne : peu/pas de gêne fonctionnelle, ø lésion radiographique ni déformation</td></tr>
<tr><td rowspan="4">C</td><td>Main</td><td colspan="4">= Atteinte la plus caractéristique, souvent inaugurale :
- Déviation ulnaire des doigts en « coup de vent »
- Déformation en « col de cygne », « boutonnière » (flessum irréductible), « maillet » ou « marteau »
- Atteinte du pouce (fréquente et invalidante) : pouce en « Z » par arthrite de la MCP</td></tr>
<tr><td>Poignet</td><td colspan="4">- Atteinte précoce de l'articulation radio-ulnaire inférieure à l'origine de la Luxation de la styloïde ulnaire (aspect en « touche de piano »)
- Arthrite radio-carpienne (aggravant le « coup de vent »)
- Arthrite médio carpienne évoluant vers une carpite fusionnante</td></tr>
<tr><td>Pied</td><td colspan="4">- Très invalidantes : risque d'hyperkératose, durillon, bursite ou ulcérations cutanées
- Atteinte des MTP : avant-pied triangulaire puis rond, avec luxation dorsale des MTP
- Pied plat valgus, orteils en griffe</td></tr>
<tr><td>Rachis cervical</td><td colspan="4">- Atteinte érosive de la charnière cervico-occipitale avec arthrite occipito-atloïdienne et atloïdo-axoïdienne (diastasis C1, C2), rupture du ligament transverse de l'atlas provoquant une subluxation atloïdo-axoïdienne et risque de compression médullaire cervicale haute, surtout en cas de lésion instable
➙ Toute manifestation douloureuse cervicale ou atypique au niveau des membres supérieurs doit faire pratiquer une Rx du rachis cervical de face bouche ouverte et de profil avec clichés dynamiques, TDM pour les lésions osseuses ou IRM pour rechercher une compression médullaire</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="4">- Atteinte des épaules : arthrite scapulo-humérale et bursite sous-acromio-deltoïdienne
- Atteinte des coudes : aboutissant rapidement à une attitude vicieuse en flessum
- Atteinte des genoux : genu valgum, flessum, kyste poplité
- Coxite rhumatoïde : retentissement fonctionnel important ➙ attitude vicieuse en flessum
- Ténosynovite (main++) : favorise les déformations, risque de rupture tendineuse
➙ Toutes les articulations synoviales peuvent être touchées (temporo-mandibulaire…)
➙ Les articulations du rachis dorsal et lombaire et sacro-iliaque ne sont jamais touchées</td></tr>
</table>

PR évoluée	Rx	- Signes radiologiques le plus souvent > 6 mois-1 an : une Rx normale n'élimine pas le diagnostic au stade précoce - Lésions initialement : aux **pieds** (tête du 5e métatarsien ++), **mains** (jusqu'à la **carpite fusionnante**) et **poignet** ➝ L'association **érosion-géode** et **pincement articulaire** fait le pronostic de la PR (destruction articulaire)	
		Signe élémentaire	- **Erosions péri-articulaires** au niveau des zones de réflexion de la synoviale - **Géodes intra-osseuses** juxta-articulaires - Secondairement : apparition d'un **pincement articulaire** (destruction cartilagineuse) - **Ostéoporose en bande épiphysaire** : augmentation de la transparence radiologique épiphysaire
		Suivi	- **Rx mains, poignets, pieds + articulation douloureuse** : au diagnostic puis de façon régulière
Manifestations extra-articulaires	**AEG**	= **Fébricule, asthénie, amaigrissement** : surtout au moment des poussées	
	Nodule rhumatoïde	= **Nodosités sous-cutanées** : nodules fermes, mobiles et indolores, situé au niveau des crêtes ulnaires, des tendons extenseurs des doigts et des tendons d'Achille ou dans une bursite olécrânienne, localisations viscérales possibles (pleuropulmonaires ++) - Rare au début, évolution indépendante de l'activité de la PR - Histologie : **nécrose fibrinoïde centrale**, entourée d'histiocytes en palissade et d'une couronne périphérique de cellules lympho-plasmocytaires **- Nodulite rhumatoïde** : efflorescence de nodules rhumatoïdes au niveau des mains associée à de volumineuses géodes intra-épiphysaires des mains ou des pieds, parfois observé sous méthotrexate	
	ADP	= **ADP superficielles** : mobiles, généralement infra-centimétrique, retrouvées dans 20-30% des cas	
	Vascularite rhumatoïde	= Rare (< 1%), principalement dans les formes évoluées - Lésions cutanées : **purpura vasculaire, nécroses digitales ou des orteils** (possible aspect de micro-infarctus), **ulcères profondes « à l'emporte-pièce »** d'apparition brutale, **livedo réticulaire** - Histologie : **vascularite leucocytoclasique** ou **angéite nécrosante sans micro-anévrisme** - **Neuropathie périphérique** : traduit une vascularite sévère ➝ traitement en urgence	
	Syndrome sec	= **Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire** dans 20-25% des cas : **xérophtalmie, xérostomie** **-** Diagnostic à la BGSA, parfois associé à des **signes neurologiques**, **pulmonaires** ou une **myosite**	
	Atteinte cardiaque	Atteinte possible des 3 tuniques : **- Péricardite** : généralement échographique, sans traduction clinique **- Myocardite, endocardite, trouble du rythme ou de la conduction** **Sur-risque de maladie coronarienne et d'AVC d'environ 50%**	
	Atteinte rénale	➝ Apparition de signes rénaux : évoquer une **amylose AA** par inflammation chronique, une atteinte **iatrogène** prise d'AINS	
	Atteinte pulmonaire	**- Infection pleuro-pulmonaire** (bronchiolite et pneumonie) : immunodépression (maladie, TTT de fond, corticothérapie) - Autres : - **Pleurésie rhumatoïde** - **Pneumopathie interstitielle diffuse** - N**odule rhumatoïde pulmonaire** **- Syndrome de Caplan-Colinet : association PR et pneumoconiose**	
	Oculaire	**- Sclérite** et **épisclérite** : rare (1-5%), de mauvais pronostic ➝ risque de **scléromalacie perforante** **- Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire avec xérophtalmie**	
	Atteinte hématologique	**- Anémie** : fréquente, généralement corrélée à l'intensité du syndrome inflammatoire **- Syndrome de Felty** (au cours d'une PR ancienne, érosive, nodulaire, fortement séropositive avec facteurs anti-nucléaires) : **splénomégalie isolée** et **leuconeutropénie** ➝ risque d'infection grave **- Leucémie à grands lymphocytes granuleux** (= pseudo-syndrome de Felty) : prolifération médullaire et sanguine de LT monoclonaux associée à une **neutropénie**, une **splénomégalie**, une **thrombopénie**, une **hépatomégalie** et des **infections récidivantes**, de pronostic favorable - Risque majoré de **lymphome malin non hodgkinien**	
Pronostic	- **Rémissions cliniques** : surtout au début de la maladie, dure de quelques mois à quelques années - Cause de mortalité : **cardiovasculaire** ++, **infectieuse**, **néoplasique** (↗ fréquence des **lymphomes malins non hodgkiniens**), iatrogène, vascularite rhumatoïde, amylose AA, atteinte neurologique de l'atteinte C1-C2 **- Polyarthrite rhumatoïde sévère** : indice de qualité de vie HAQ > 0,5, lésions structurales, manifestations systémiques		
	Facteurs de mauvais pronostique	- Existence d'atteinte extra-articulaire ou systémique - Apparition précoce d'érosions radiologiques - Syndrome inflammatoire élevé (CRP surtout) - Positivité FR ou ACPA	- DAS 28 > 3.2 de façon persistante - HAQ > 0.5 (handicap fonctionnel) - Comorbidités CV, tumorales ou infectieuses

Surveillance	Suivi clinique				**= Suivi rhumatologique régulier** : 1/mois si PR débutante, tous les 6 mois à 1 an pour une PR contrôlée - Evaluation : éléments cliniques d'activité (nombre d'articulations douloureuses, asthénie), retentissement fonctionnel, tolérance/efficacité des TTT, recherche de manifestations extra-articulaires - **Indice DAS 28** (*Disease Activity Score*) : score de suivi, selon le nombre d'articulations douloureuses (sur 28), le nombre d'articulations gonflées (sur 28), l'appréciation globale du malade et la VS/CRP → PR en rémission : DAS < 2,6 → PR en faible niveau d'activité : 2,6 < DAS 28 < 3,2 → PR modérément active : 3,2 < DAS 28 < 5,1 → PR très active : DAS 28 > 5,1
	Suivi paraclinique				**- CRP, NFS** régulières **- Rx des mains, poignets et pieds** : **2 fois** la 1ère année, **1 fois/an** pendant 3 ans puis tous les **2 à 4 ans**
TTT	*TTT des poussées*				- **Repos** uniquement lors des poussées inflammatoires - **Antalgiques de palier I (paracétamol)** ou **II (codéine, tramadol),** exceptionnellement de **palier III** - **AINS** (à éviter > 65 ans) : sous surveillance de la toxicité digestive et rénale - **Corticothérapie** (0,1 mg/kg/j, soit 5-10 mg/j) : en cas de PR active invalidante, insuffisamment soulagée par les AINS ou > 65 ans, en attente de l'effet du traitement de fond (3 à 6 mois) ou injection IV/IM en administration ponctuelle
	TTT de fond				- But = ↘ la fréquence, la durée, l'intensité des poussées et l'activité du rhumatisme - Choix selon : sévérité potentielle, rapport bénéfice/risque, rapidité d'action, effet sur les signes radiologiques, comorbidités
		En 1ère intention	**Méthotrexate**		= 15 à 25 mg/semaine (0,3 mg/kg/semaine) : ***per os*** en 1ère intention, **SC** en 2nd intention (meilleure biodisponibilité et tolérance) - Suivi d'une prise unique d'**acide folique** (5 à 10 mg/semaine) à 24/48h - CI : IRC < 30 ml/min, IHC ou insuffisance respiratoire sévère, grossesse, allaitement - Bilan pré-MTX : **sérologie VHB/VHC**, **NFS, bilan hépatique, créatininémie**, **β-hCG + RP** ➔ Quantiféron et sérologie VIH ne sont pas particulièrement recommandés - Surveillance (/2 semaines pendant 3 mois puis /2 mois) : **NFS, créat, bilan hépatique**
TTT	*TTT de fond*	*En 1ère intention*		EI	- **Nausées, stomatite** - **Infections** : **zona, herpès, pneumocystose**… - **Hépatite cytolytique** (↗ transaminases > 2N) : arrêt provisoire, reprise à dose identique ou diminuée, discuter une biopsie hépatique si hépatite persistante - **Cytopénie** (toxique ou allergique) - **Pneumopathie d'hypersensibilité** : rare, possiblement grave - **Tératogène** : contraception systématique, arrêt **3 mois** avant procréation chez l'homme, suivi d'une contraception efficace pendant **1 mois** chez la femme
			Léflunomide		= **Inhibiteur métabolique de la voie des bases pyrimidiques** : 20 mg/j *po* - EI : **diarrhée, dyspepsie, cytolyse hépatique**, **HTA**, **aphtes, céphalées, leucopénie, neuropathies périphériques** - Surveillance : **TA, NFS, bilan hépatique**
			Sulfasalazine		= **Salazopyrine®** 1-3 g/j *po* : si CI ou en en combinaison aux traitements de 1ère intention - EI : **cytopénie, éosinophilie, troubles digestifs, toxidermie, Ac antinucléaire**
		En 2e intention	**Anti-TNFα**		= Indiqué en 2nd intention si échec de traitement ➔En **association avec le méthotrexate** **- Infliximab** (Remicade®) **- Etanercept** (Enbrel®) **- Adalimumab** (Humira®) - **Certolizumab** (Cimzia®) - **Golimumab** (Simponi®) - CI : antécédent de cancer **< 5 ans**, infection active, SEP, insuffisance cardiaque sévère - Bilan pré-anti-TNFα : **NFS, créat, bilan hépatique**, **Quantiféron**, **sérologie VIH**, **VHB, VHC, RP**, **ECBU**, **β-hCG ± TDM des sinus**, **panoramique dentaire ± AAN** (lupus induit)
			Autres biothérapies		- **Rituximab** (Mabthera®) = Ac anti-CD20 - **Abatacept** (Orencia®) = **Ac modifié CTLA4 + Ig**, inhibant la stimulation des LT via CD80-86 - **Tocilizumab** (RoActerma®) = **Ac anti-récepteur de l'IL6** **- Sarilumab = anti-ILR6** - **Tofacitinib** = **inhibiteur de JAK 1 et 3** **- Baricitinib = inhibiteur JAK 1/2**

<table>
<tr><td rowspan="6">TTT</td><td rowspan="3">TTT de fond</td><td rowspan="3">Stratégie thérapeutique</td><td>1er palier</td><td>- Méthotrexate : début à dose de 10-15 mg, puis ↗ de posologie si inefficace
- Si contre-indiqué : léflunomide ou sulfasalazine
➝ Evaluation à 3-6 mois : poursuite si efficace, 2e palier si non efficace</td></tr>
<tr><td>2e palier</td><td>- En l'absence de FdR de mauvais pronostic : essai d'un autre traitement de 1ère intention (méthotrexate, léflunomide ou sulfasalazine) seule ou en association
- En cas de FdR de mauvais pronostic ou si échec d'une association à 6 mois : biothérapie par anti-TNFα, abatacept, tocilizumab, anti-JAK
➝ Evaluation à 6 mois : poursuite si efficace, 3e palier si non efficace</td></tr>
<tr><td>3e palier</td><td>- Changement de biothérapie</td></tr>
<tr><td colspan="2">TTT locaux</td><td colspan="2">= Infiltration locale : surtout si 1 ou 2 articulations actives et inflammatoires sous TTT de fond efficace
- Infiltration cortisonique : de préférence corticoïde retard
- Synoviorthèse isotopique : en cas d'échec d'infiltration cortisonique</td></tr>
<tr><td colspan="2">Kinési-thérapie</td><td colspan="2">- Phase inflammatoire : - Physiothérapie antalgique : glace
- Prévention d'attitude vicieuse par attèle de repos
- A distance des poussées : renforcement musculaire par technique isométrique (économie articulaire)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Chirurgie</td><td colspan="2">- Synovectomie ou ténosynovectomie arthroscopique ou chirurgicale : en cas de synovite persistante sous TTT général et local
- Prothèse (généralement totale) de hanche, genou ou épaule : en cas de destruction articulaire majeure
- Arthrodèse arthroscopique ou chirurgicale si arthroplastie difficile (poignet, cheville, arrière-pied)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Mesures associées</td><td colspan="2">- Mise à jour des vaccinations
- Sevrage tabagique
- Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires
- Poursuite des activités physiques (en dehors des poussés)
- Lors de la grossesse : amélioration dans 60% des cas, reprise après l'accouchement
- Orthèse d'ergothérapie (limite la déformation articulaire, notamment des mains</td></tr>
<tr><td colspan="4">➝ Un traitement de fond précoce initié dans les 3 mois suivant le début de la maladie permet l'obtention d'une rémission chez 50% des patients, pour 10% de rémission en cas de traitement initié après 6 mois</td></tr>
</table>